Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik E
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof.Dr.med. H. Zimmermann

HDL - CHOLESTERINSPIEGEL UND APO-PROTEINE BEI INSULINBEDÜRFTIGEN DIABETIKERN IN ABHÄNGIGKEIT DER STOFFWECHSELEINSTELLUNG
- Eine Verlaufsuntersuchung. -

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Josef Beckershoff

1982

UNIV.
LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536505_0111

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik E
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof.Dr.med. H. Zimmermann

HDL - CHOLESTERINSPIEGEL UND APO-PROTEINE BEI INSULINBEDÜRFTIGEN DIABETIKERN IN ABHÄNGIGKEIT DER STOFFWECHSELEINSTELLUNG

- Eine Verlaufsuntersuchung. -

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Josef Beckershoff

1982

druckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
r Universität Düsseldorf

r Dekan	Referent
r Medizinischen Fakultät	gez.: Prof. Dr. Berger
r Universität Düsseldorf	Korreferent
z.: Prof. Dr. Brüster	gez.: Prof. Dr. Horster

G L I E D E R U N G

		Seite
A)	ZUR EINLEITUNG	5
I.	Diabetes mellitus und Gefäßleiden	5
1.	Mikroangiopathie und Makroangiopathie	6
II.	Einteilung und Aufbau der Lipoproteine	7
1.	Lipoproteine	7
2.	Apolipoproteine	9
3.	Bedeutung der Lipoproteine für Pathogenese der Arteriosklerose und der coronaren Herzkrankheit (KHK)	11
III.	HDL und KHK	12
IV.	HDL und Diabetes mellitus	14
B)	FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	15
C)	PATIENTENGUT UND METHODIK	15
I.	Patientengut	15
II.	Methodik	18
III.	Methodisches Vorgehen	19
IV.	Statistische Methoden	22
D)	ERGEBNISSE	23
I.	Größe und Gewicht	23
II.	Aceton und Glukosurie	23
III.	Blutzucker	23

IV. HbA_1 27

V. Gesamt-Cholesterin 29

VI. Triglyceride 29

VII. HDL-Cholesterin 29

VIII. ApoB 3o

IX. $ApoA_1$ 31

X. $ApoA_2$ 31

F) DISKUSSION DER ERGEBNISSE UND METHODEN 35

G) ZUSAMMENFASSUNG 37

H) LITERATUR 38

Meinen Eltern gewidmet

A) ZUR EINLEITUNG

Gefäßleiden haben seit dem Ende des 2. Weltkrieges sehr an Häufigkeit zugenommen. Bekanntlich stehen die Gefäßleiden seit einigen Jahren in der Bundesrepublik an erster Stelle der Todesursachen. Eine ähnliche Entwicklung ist auch in anderen Industrieländern zu beobachten.

Epidemiologische Untersuchungen ließen erkennen, daß bei bestimmten Stoffwechselstörungen und Lebensgewohnheiten Gefäßleiden häufiger vorkommen.
Zahlreiche Risikofaktoren wurden durch diese Untersuchungen aufgedeckt, von denen als wichtigste die Hypercholesterinämie, der arterielle Hochdruck, der Nikotinabusus und der Diabetes mellitus zu nennen wären.

I. Diabetes mellitus und Gefäßleiden

Während vor der Insulinära der Diabetiker in der Mehrzahl der Fälle im Koma starb, rückten danach die Gefäßleiden als Spätkomplikationen in den Vordergrund (7, 24).

Aus einer Studie von T.Deckert et al, in der 3o7 Diabetiker, welche vor 1933 und vor dem 31. Lebensjahr erkrankt waren, untersucht wurden, geht hervor, daß bis zum 1.1.1973, also nach 4o Jahren, 6o% der Patienten verstorben waren.
Davon 31% an Urämie und 25% an Herzinfarkt.
16% der gesamten Studienpopulation erblindeten,
21% zeigten sichere Zeichen von myocardialer Infarzierung,
1o% zeigten Zeichen von cerebralem Insult und 12% litten an einer Gangrän oder hatten sich bereits einer Fuß- bzw. Unterschenkelamputation unterziehen müssen (12).

Diese Prozentzahlen verdeutlichen, wie sehr die Gefäßkomplikationen bei Diabetikern im Vordergrund der Lebensqualität und Lebenserwartung stehen.

1. Mikroangiopathie und Makroangiopathie

Man unterscheidet zwei Formen von Gefäßleiden beim Diabetiker, ein diabetisch-typisches und ein unspezifisches Gefäßleiden, das beim Diabetiker jedoch häufiger vorkommt als in der Normalbevölkerung.
Die erste Form bildet die Mikroangiopathie. Sie entspricht einer PAS-(Perjod-Acid-Schiff-Reaktion), positiven, kolloideisen-negativen Wandverdickung, die mit zellulärer Proliferation und Fasernetzbildung an den kleinen Arterien und in homogener Form an Kapillaren bzw. Arteriolen zu finden ist (2o).
Diese Erscheinungen sind besonders erkennbar am Auge in Form der Retinopathie und an der Niere in Form der Nephropathie, zudem führen sie bevorzugt an den unteren Extremitäten zu akralen Hautläsionen (4).
Während für die Mikroangiopathie ein Zusammenhang mit der Qualität der Stoffwechseleinstellung als erwiesen gelten darf (14, 27), beobachtet man bei der zweiten Form, der Makroangiopathie, nur ein gehäuftes und verfrühtes Auftreten bei Diabetikern im Vergleich zur Normalpopulation (15, 3o).
Als häufigste Manifestation tritt die Makroangiopathie auf als cerebrale Gefäßsklerose, arterielle Verschlußkrankheit der unteren Extremitäten (Gangrän) und vor allem als coronare Herzkrankheit.
Pathologisch handelt es sich bei den Makroangiopathien um arteriosklerotische Gefäßveränderungen.
Das pathologische Erscheinungsbild der arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen ist bereits seit den frühesten Anfängen der Medizin bekannt, unklar und umstritten ist jedoch noch heute die Pathogenese.

Es kann jedoch kein Zweifel darüber bestehen, daß es sich bei der Pathogenese der Arteriosklerose um ein multifaktorielles Geschehen handelt.
Bei seiner Entstehung ist zudem eine Vielzahl von Risikofaktoren assoziiert.
Zu den wichtigsten dürfte neben Nikotinabusus, Hypertonie und Hyperlipoproteinämie der Diabetes mellitus gehören.
Cholesterin wurde schon frühzeitig als charakteristischer Bestandteil der arteriosklerotischen Gefäßwand erkannt (31).

Auch neuere histologische Untersuchungen haben dies neu bestätigt (1).
Herkunft und Grund für die Ablagerung an die Gefäßwand bleibt jedoch noch unklar.
So wurden die Hyperlipoproteinämien in weitem Umfang mit dem Auftreten der Arteriosklerose in Beziehung gebracht.

II. Einteilung und Aufbau der Lipoproteine

1. Lipoproteine

Das menschliche Blutplasma enthält eine Reihe von Lipoproteinklassen, die man nach verschiedenen Kriterien einteilt.
Die unterschiedlichen Dichteeigenschaften der einzelnen Lipoproteinklassen ermöglichen deren Separierung mit Hilfe der Ultrazentrifuge.
Ebenso werden ihre Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld, ihre Fällbarkeit in verschiedenen Salzlösungen und ihre Partikelgröße zur Auftrennung herangezogen (Tab. 1).

Nomenklatur der Lipoproteine

Trennung mittels Ultrazentrifuge		Trennung mittels Elektrophorese
Bezeichnung	Dichte d	Bezeichnung
Chylomikronen	< 0,950	Chylomikronen
VLDL	0,950–1,006	Prä-β-Lipoproteine
LDL	1,006–1,063	β-Lipoproteine
HDL	1,063–1,21	α-Lipoproteine

Tab. 1
(aus S. Sailer u. H.J. Lisch - Hyperlipoproteinämien scripta medica merck 13/1978)

Wir unterscheiden im allgemeinen vier Lipoproteindichteklassen.
Die Chylomikronen, die Lipoproteine sehr niederer Dichte (very low density lipoproteins, VLDL), die Lipoproteine niederer Dichte (low density lipoproteins , LDL) und die Lipoproteine hoher Dichte (high density lipoproteins, HDL).
Die einzelne Lipoproteinklasse ist wiederum charakterisiert durch eine spezifische Zusammensetzung aus Lipiden und einem spezifischen Eiweißanteil, dem Apolipoprotein.

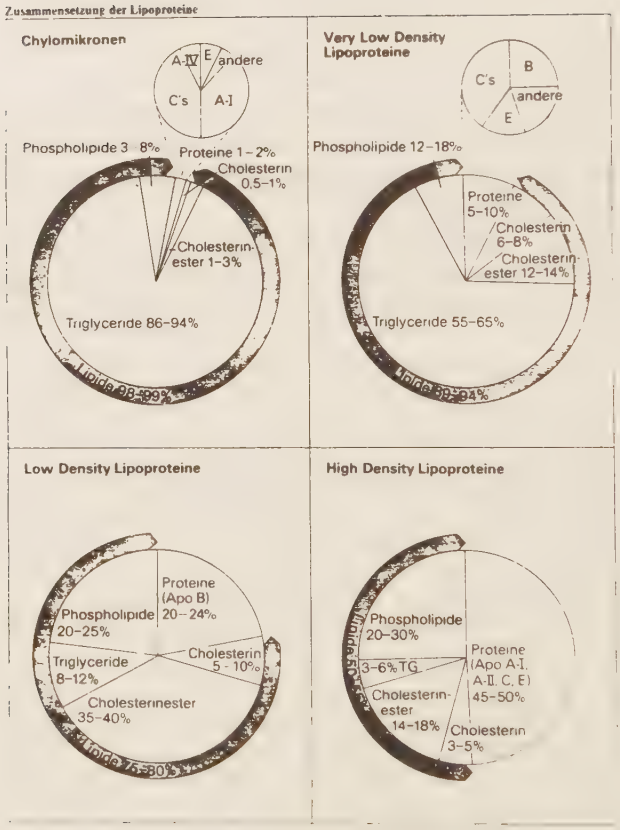
2. Apolipoproteine

Die Apolipoproteine zeichnen sich dadurch von anderen Proteinen aus, daß sie mit Lipiden und Proteinen interagieren können.
Wir unterscheiden drei Hauptklassen:
1. Apo A (A_I und A_{II})

2. Apo B und

3. Apo C (C-Peptide C_I und C_{II})

Apo A kommt zu 95% im HDL vor,
Apo B in LDL und VLDL,
Apo C in VLDL und HDL (s. Skizze 2).



Skizze 2

Das Apolipoprotein A bildet den Hauptanteil der HDL-Fraktion. Es besteht aus zwei Untereinheiten, dem $ApoA_1$ und dem $ApoA_2$, während das Apolipoprotein B den Hauptproteinanteil der LDL-Fraktion darstellt.

3. Die Bedeutung der Lipoproteine für die Pathogenese der Arteriosklerose und der coronaren Herzkrankheit.

Es besteht heute kein Zweifel mehr darüber, daß die Hyperlipoproteinämie ein bedeutender Risikofaktor bezüglich der frühzeitigen Entwicklung einer Arteriosklerose ist. Die Ergebnisse epidemiologischer Untersuchungen in den letzten Jahren haben jedoch gezeigt, daß nicht allen cholesterin- und triglyceridtragenden Plasmalipoproteinen dieselbe pathogenetische Bedeutung hinsichtlich der Entwicklung der Arteriosklerose zukommt.
Als besonders atherogen müssen wohl die cholesterinreichen LDL angesehen werden.

Neuere Untersuchungen zeigten, daß die Aufnahmekapazität für LDL durch Zellen in der Peripherie, und somit die Rate an Cholesterin, die an diese abgegeben werden kann, in erster Linie reguliert wird durch die Anzahl der Zellmembranrezeptoren mit hoher Affinität für LDL.
Die Bindung, die die LDL mit den Rezeptoren eingehen, ist irreversibel.
Die LDL werden nach der Bindung an den Rezeptor durch Endozytose in die Zelle aufgenommen.
Hier wird das Apolipoprotein B in Fragmente gespalten und von der Zelle wieder freigegeben.
Die veresterte Cholesterinkomponente wird hydrolisiert und das resultierende unveresterte Cholesterin führt schließlich zu folgenden Effekten:

1. Hemmung der cellulären Cholesterinsynthese durch Suppression der Aktivität der 3-hydroxy-3-methyl-glutamyl-coenzym-A-Reduktase.
2. Unterdrückung der Synthese neuer LDL Rezeptoren und damit Verminderung der weiteren LDL-Aufnahme (17).

Schon 1975 konnten Goldstein und Brown durch Untersuchungen an Fibroblastenkulturen nachweisen, daß bei

Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie die LDL-Rezeptoren fehlen oder stark vermindert sind. Die LDL sind im Plasma dieser Patienten vermehrt, weil sie unzureichend abgebaut werden.
Diese Patienten haben ein besonders hohes Risiko, an Arteriosklerose zu erkranken und sterben oft sehr früh an KHK (18).

III. HDL und KHK

Während also die LDL als atherogener Faktor der Arteriosklerose Gegenstand von vielen Studien war, wurde der Bedeutung des HDL im Zusammenhang mit Arteriosklerose lange Zeit keine Bedeutung geschenkt, obwohl bereits 1951 Barr, Russ und Eder beschrieben hatten, daß Frauen in der Praemenopause, in der ihre Anfälligkeit an coronaren Verschlußkrankheiten zu erkranken niedriger ist als die der Männer, höhere HDL-Werte aufweisen (5).

Erst als Miller und Miller, 1975, eine Korrelation zwischen niedrigen HDL-Plasmawerten und der Arteriosklerose postulierten und als möglichen Wirkmechanismus die Aufnahme von Cholesterin aus peripheren Geweben und Rücktransport zur Leber durch das HDL diskutierten (25), rückte das HDL weiter in das Blickfeld des Interesses.

Glomset vermutete, daß das HDL durch ein Zusammenwirken mit der Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase (LCAT) für den Rücktransport jenes Cholesterins zur Leber sorgt, welches von der LDL-Aufnahme in den peripheren Geweben stammt. In der Leber wird das Cholesterin dann abgebaut (16).
Castelli et al. untersuchten 6859 Männer und Frauen, die 4o Jahre und älter waren. Er konnte zeigen, daß die Anfälligkeit für coronare Herzkrankheiten von 8% auf 18% steigt, wenn die Werte für das HDL-Cholesterin $\leq$ 25 mg/dl betragen.

Die Beziehung war unabhängig von der Konzentration der Plasmatriglyceride und des LDL-Cholesterins (1o).

Rhoads et al. untersuchten 2o19 Männer japanischer Abstammung, einschließlich 264 Fälle von coronarer Herzkrankheit.
Das Risiko für KHK stieg um mehr als doppelt so hoch zwischen dem höchsten (≥ 53 mg/dl) und dem niedrigsten (≤ 36 mg/dl) Wert für HDL-Cholesterin und das wiederum unabhängig von der Plasmakonzentration von Triglyceriden und LDL-Cholesterin (28).

Die Bedeutung der Plasmakonzentration für HDL-Cholesterin als Parameter zur Vorhersage von KHK unabhängig von anderen Risikofaktoren wurde als Teilaspekt der 'Tromsø Heart Study'in Norwegen und der'Framingham Study'in den USA untersucht.
In beiden Studien kam man zu ähnlichen Ergebnissen.
Die gemessenen HDL-Cholesterin-Werte im Plasma waren signifikant niedriger bei den KHK-Patienten als bei den Kontrollpersonen und das unabhängig von Triglyceriden im Plasma, vom Blutdruck, vom Zigarettenkonsum und dem relativen Körpergewicht (19, 26).
Zudem gibt es Hinweise dafür, daß arteriosklerotische Veränderungen der Hirngefäße (29) und der peripheren Gefäße (6) häufiger vorkommen bei niedrigen HDL-Cholesterinwerten.

Nach dem heutigen Stand der Forschung, so zeigen die obengenannten Werte und Ergebnisse, kommt dem HDL-Cholesterin eine wichtige Rolle als Schutzfaktor im Zusammenhang mit arteriosklerotischen Gefäßveränderungen, insbesondere den KHK, zu.

IV. HDL und Diabetes mellitus

Da arteriosklerotische Gefäßveränderungen, insbesondere die KHK, zu den auf lange Zeit gesehen gefährlichsten Komplikationen beim Diabetes mellitus angesehen werden müssen, lag es nahe, das Verhalten von HDL-Cholesterin bei Diabetikern zu untersuchen.
Inzwischen sind eine Reihe von Untersuchungen, die diese Problematik zum Thema hatten, abgeschlossen. Die Ergebnisse, zu denen die einzelnen Untersucher kamen, sind jedoch noch recht kontrovers.

Lopes-Virella et al. verglichen 1977 die HDL-Cholesterinwerte und die Werte für das Apolipoprotein A von 1o9 Diabetikern mit denen von 4o Kontrollpersonen. Er fand dabei eine negative Korrelation zwischen HDL-Cholesterinwerten und Blutglucosewerten. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich für die Apolipoprotein-A-Werte im Vergleich zwischen Diabetikern und Kontrollpersonen (23).

G.D.Calvert et al. untersuchten 122 Diabetiker und fanden ebenfalls eine signifikante negative Korrelation zwischen HDL-Cholesterinkonzentrationen und dem glycosylierten Hämoglobin HbA_1 (ein Parameter zur Beurteilung der Blutzuckereinstellung für einen längeren Zeitraum (9)).

Im Gegensatz dazu fanden D.Ballantyne et al. in ihrer Untersuchung, in der die Lipoproteinkonzentrationen von 64 schlecht eingestellten Diabetikern vom Erwachsenentyp mit denen von Nichtdiabetikern verglichen wurden, keine signifikanten Unterschiede in allen Lipoproteinfraktionen bei diesen beiden Kollektiven (4).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Al.Kennedy et al. Auch sie fanden keine Korrelationen zwischen HDL-Cholesterin und HbA_1 bei 192 Diabetikern (21).

B) FRAGESTELLUNG DER ARBEIT

In dieser Arbeit soll nun in Form einer Verlaufsuntersuchung die Frage beantwortet werden, inwieweit eine verbesserte Stoffwechseleinstellung beim Diabetiker die HDL-Cholesterinspiegel und die Konzentrationen der Lipoproteinfraktionen Apo A_1, Apo A_2 und ApoB beeinflußt.

C) PATIENTENGUT UND METHODIK

I. Patientengut

1o insulinpflichtige Diabetiker, die zur stationären Aufnahme in die Medizinische Klinik E der Universität Düsseldorf kamen, wurden in die Studie aufgenommen.
Alle 1o Patienten zeigten bei Klinikaufnahme eine schlechte Stoffwechsellage.
Bei 4 Versuchspersonen konnte keine signifikante Verbesserung der Stoffwechsellage erzielt werden (Tabelle 15, s.S. 25). Die folgenden Aussagen beziehen sich nur auf die verbliebenen 6 Patienten. Die Tabelle 4 gibt Auskunft über die wichtigsten persönlichen Daten dieser Versuchspersonen.

Tabelle 4

Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, Diabetestyp, Diabetes-Dauer, Begleiterscheinungen und Insulindosis (zur Zeit der Entlassung aus der Klinik)

Patienten-Nummer	Geschlecht	Alter/Jahren	Gew./kg	Größe/cm	Diabetes Typ I/II	Diabetes-Dauer/Jahre	Begleit-erkrankungen	Insulindosis bei Entlassung aus der Klinik
1	w	26	5o	168	I	1	ø	morgens: 12/E Monotard/6 /E Actrapid abends: 12/E Monotard
2	w	24	6o	169	I	o	ø	morgens: 2o/E Monotard/1o/E Actrapid abends: 1o/E Monotard
3	m	18	53	182	I	1	ø	morgens: 28/E Monotard / 28/E Actrapid abends: 26/E Monotard
4	m	41	62	172	I	3	ø	morgens: 12/E Monotard / 4/E Actrapid abends: 8/E Monotard
5	m	53	6o	162	I	1o	beg.dist. sensible diabetische Neuropathie Aortensklerose	morgens: 52/E Mixtard abends: 16/E NPH
6	w	51	113	17o	II	9	ø	morgens: 4o/E Mixtard abends: 2o/E NPH

W ≙ weiblich; m ≙ männlich; I juveniler Diabetes; II Erwachsenendiabetes

Das mittlere Alter der 3 weiblichen und 3 männlichen Patienten betrug 35 ± 14 Jahre.
Bis auf die Patientin 6 zeigte keine der Versuchspersonen ein extremes Übergewicht.
Das Verhältnis von Diabetikern mit Typ I zu Diabetikern mit Typ II-Diabetes betrug 4:1.
Die Diabetesdauer schwankte zwischen 0 und 9 Jahren. Im Mittel betrug sie bei den 6 Versuchspersonen 2,8 ± 3,6 Jahre.

Anamnestisch und klinisch fand sich bis auf Patient 5, der eine beginnende distale sensible Neuropathie und eine Aortensklerose zeigte, kein Anhalt für eine Begleitkrankheit bei den Versuchspersonen.

Mit Ausnahme der Patientin 2, die Ovulationshemmer einnahm, stand keiner der Patienten unter einer begleitenden Dauermedikation, die eventuell Einfluß auf das Verhalten der gemessenen Parameter haben könnte.
Auf eine randomisierte Kontrollgruppe mußte aus ethisch moralischen Gründen verzichtet werden, da es nicht zu verantworten ist, einen stoffwechselentgleisten Diabetiker über einen Zeitraum von 12 Wochen unbehandelt zu lassen.

II. Methodik

Methoden zur Bestimmung von BZ, HbA_1, Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceriden und den Lipoproteinfraktionen ApoB, $ApoA_1$ und $ApoA_2$.

Tabelle 5

Blutzucker	Autoanalyser
HbA_1	ISOLAB-System
Gesamt-Cholesterin	Autoanalyser
HDL-Cholesterin	$UnCl_2$-Heporin-Fällung
Triglyceride	Autoanalyser
ApoB $ApoA_1$ $ApoA_2$	Immundiffusion

Die Tabelle 5 zeigt, mit welchen Methoden die einzelnen Parameter jeweils gemessen wurden.

Das HbA_1 wurde mittels des ISOLAB-Systems der 'panchem' Gesellschaft für chemische Produkte mbH (Winterhalbter) bestimmt.
Für die Bestimmung des HDL-Cholesterins wurde die Test-Komibnation HDL-Cholesterin der Firma Boehringer Mannheim benutzt, die nach einer Methode von Burstein et al. (8) und Lopes Virella et al. (22) entwickelt und aufgebaut ist.

Die Apo-Lipoproteinfraktionen $ApoA_1$ und $ApoA_2$ wurden durch Immundiffusion nach der Methode von J.Albers (11) und G. Assmann ermittelt.

Das ApoB wurde mit Hilfe von Beta-Lipoprotein 'partigen' Platten der Behring-Werke Marburg bestimmt.
Als Standardkurve wurde die Beta-Lipoprotein-Standardkurve der Behring-Werke Marburg benutzt (3).

III. Methodisches Vorgehen

Die Verlaufsuntersuchung lief über einen Zeitraum von 12 Wochen.
Die erste Woche dieser Zeit verbrachten die Diabetiker stationär in der Medizinischen Klinik E der Universität Düsseldorf. Dort wurde, da alle Patienten insulinpflichtig waren, dem individuellen Insulinbedarf der Patienten eine entsprechende Insulinsubstitution mit kurz- und langwirksamen Insulinen angepaßt (Tabelle 4).
Gleichzeitig durchliefen die Patienten ein einwöchiges Schulungsprogramm.
Die Abbildung 1 zeigt den Stundenplan dieses Schulungsprogramms.

MEDIZINISCHE EINRICHTUNGEN DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF (KLINIK E)

MONTAG	DIENSTAG	MITTWOCH	DONNERSTAG	FREITAG
10:00 - 12:00 Begrüßung durch den Stationsarzt Einführung: Was ist Diabetes?	9:00 - 10:00 Einführung in die Diät		9:45 - 11:00 Excursion (Einkauftips für Diabetiker im Supermarkt)	9:00 - 11:00 Diät
14:30 - 16:00 Selbstkontrolle	13:30 - 14:00 Gymnastik	14:15 - 15:30 Diät	13:30 - 14:00 Gymnastik	14:30 - 16:00 Spätschäden durch Diabetes Fußpflege Allg. Diskussion
16:15 - 17:00 Praktische Übung der Selbstkontrolle	14:30 - 17:00 Insulin spritzen, Insulinwirkung Unterzucker	15:45 - 17:00 Sport und Diabetes, Verminderung der Insulindosis	14:30 - 17:00 Erhöhung der Insulindosis	

Abb. 1

Schwerpunktthemen des Unterrichts sind:
Diät bei Diabetes, Technik der Insulininjektion, Selbstkontrolle, Fußpflege, Hypoglykämie, Hyperglykämie, Muskelarbeit, Krankheit bei Diabetes und die Insulinselbstanpassung.
Alle 6 Patienten spritzten bei der Entlassung ihre individuelle Insulindosis 2 mal täglich morgens und abends, gleichzeitig kontrollierten sie täglich ihre Stoffwechsellage durch die Urinselbstkontrolle.

Den Versuchspersonen wurde bei Aufnahme in die Klinik, am 3. und 6. Behandlungstag und danach ambulant am 9. und 14. Tag, weiter nach 4 Wochen, 8 Wochen und 12 Wochen ca. 2o ml venöses Blut entnommen zur Bestimmung von Blutzucker, HbA_1, Cholesterin, Triglyceriden, HDL-Cholesterin und den Lipoproteinfraktionen ApoB, ApoA und $ApoA_2$ (s. dazu auch den Prüfplan auf Seite 21).[1]
Während des Klinikaufenthaltes erfolgten die Blutentnahmen praeprandial, die ambulanten Blutentnahmen jedoch erfolgten postprandial.
Dies ließ sich nicht umgehen, da zum einen einige Probanden lange Anfahrtswege zur Klinik auf sich nehmen mußten, zum anderen der Tagesrhythmus der Patienten nicht unnötig gestört werden sollte.
Gleichzeitig wurde während des Klinikaufenthaltes, getrennt für Tag und Nacht, die Glukosurie gemessen.
Zu den einzelnen ambulanten Terminen brachten die Patienten eine Probe des Morgenurins mit zur Blutentnahme.

HDL Cholesterin und Diabetes Einstellung

Name: Vorname:

Geb.Datum (max. 7o J): Größe: Gewicht:

Manifestationsalter des Diabetes mellitus:

Insulin seit? Datum:

Begleiterkrankungen: Retinopathie ja/nein
Makroangiopathie ja/nein
Kreatininclearence ja/nein
Proteinurie ja/nein
chK ja/nein

Laboruntersuchungen:

	Beginn Dat.	3.Tag Dat.	6.Tag Dat.	9.Tag Dat.	14.Tag Dat.	4.Wo. Dat.	6.Wo. Dat.	8.Wo. Dat.	12.Wo. Dat.
Bz.nü.									
9									
11									
14									
18									
Glukosurie Tag (i.gr.) Nacht									
Hb A 1									
Cholesterin									
Triglyceride									
HDL Chol									
ApoB									
ApoA 1									
ApoA 2									

Da bei Studienbeginn noch nicht zu übersehen war, in welchen Zeitintervallen eine Konzentrationsänderung von HDL-Cholesterin und Lipoproteinfraktionen zustande kommen würde, wurden die Blutabnahmetermine möglichst engmaschig vorgenommen.

IV. Statistische Methoden

Bei allen Mengenangaben in mg/1oo ml und Angaben in % handelt es sich um die Darstellung des arithmetischen Mittelwertes und der dazugehörigen Standardabweichung.
Zur statistischen Auswertung wurde der t-Test für Paardifferenzen verwendet.
Die mit einem * gekennzeichneten Werte unterscheiden sich signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0{,}005$ vom Ausgangswert.
Die mit ** gekennzeichneten Werte unterscheiden sich signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0{,}01$ vom Ausgangswert.

D) ERGEBNISSE

I. Größe und Gewicht

Das Gewicht der 6 Probanden lag zu Beginn der Untersuchung im Mittel bei 66,4 ± 23,3 kg bei einer durchschnittlichen Größe von 17o,5 ± 6,6 cm.
Das Gewicht der Patienten blieb während des Versuchszeitraums nahezu konstant.

II. Aceton und Glukosurie

Bei Klinikaufnahme konnte bei allen Versuchspersonen bis auf Patient 4 Aceton im Urin nachgewiesen werden, und zwar zwischen 5 - 4o mg/dl ≙ (+) und 1oo mg/dl ≙ (+++).
Nach 1 Woche war der Urin jedoch bei allen Probanden acetonfrei.

Die Glukosurie bei den 6 Probanden betrug am Anfang der Studie am Tag 9,2 ± 1o,5 g/l, in der Nacht 5,6 ± 9,3 g/l. Nach 1 Woche waren bereits 3 Patienten glukosuriefrei, bei den restlichen 3 Probanden lag der Wert für die Glukosurie am Tag zwischen o,6 g/l und 1,8 g/l. Der Wert für die Glukosurie in der Nacht schwankte zwischen o g/l und 2,4 g/l.
Beim Kontrolltermin am 9. Tag waren alle Probanden glukosuriefrei und sie blieben es auch während des gesamten Versuchszeitraums.
Ausgangsparameter für die Studie waren die Werte für BZ bzw. HbA_1.

III. Blutzucker

Die Ausgangswerte für den Blutzucker betrugen im Mittel 26o ± 9o mg/dl.
Der Mittelwert nach 1 Woche betrug 159 ± 6o mg/dl, der Wert nach 4 Wochen 132 ± 39 mg/dl und der Wert nach 8

Wochen 119 ± 67 mg/dl.
Die Werte nach 1, 4 und 8 Wochen unterscheiden sich signifikant vom Ausgangswert mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0{,}01$ im t-Test für verbundene Stichproben (Tabelle 6).

	INITIAL	AFTER 1 week	AFTER 4 weeks	AFTER 8 weeks
BG mg/dl	260 ± 90	159 ± 60 ++	132 ± 39 ++	119 ± 67 ++
HbA1 %	12.2 ± 2.3	120 ± 2.8	9.0 ± 1.0 +	7.0 ± 2.6 ++
Total-cholesterol mg/dl	226 ± 55	189 ± 24	185 ± 13	196 ± 15 ++
HDL-cholesterol mg/dl	42 ± 17	46 ± 14	58 ± 21 ++	58 ± 21 ++
Triglyceride mg/dl	158 ± 101	103 ± 64	107 ± 41	138 ± 101
apo B mg/dl	100 ± 22	89 ± 15	90 ± 5	92 ± 3
apo A1 mg/dl	100 ± 13	102 ± 11	109 ± 15 +	107 ± 11 +
apo A2 mg/dl	34 ± 3	35 ± 3	34 ± 4	34 ± 4

mean values ± SD

+ = $p < 0.05$, ++ $p < 0.01$ against initial value in paired t-test

Tabelle 6

	Beginn	nach 1 Woche	nach 4 Wochen	nach 8 Wochen
BZ mg/dl	258,o	163,o	175	12o
HbA_1%	9,7	9,6	1o,2	7,4
Ges.Chol. mg/dl	223	187	2oo	187
Triglyc. mg/dl	145	119	145	16o
HDL-Chol. mg/dl	53,8	48,8	57,5	41,o
ApoB mg/dl	1oo	97	95	88
$ApoA_1$ mg/dl	1o4,8	1o3	1o8	1oo
$ApoA_2$ mg/dl	34,3	32,3	33,o	31,5

Tabelle 15

Blutwerte der 4 insulinpflichtigen Diabetiker, bei denen eine signifikante Verbesserung der Stoffwechsellage nicht erzielt werden konnte.

Die Abbildung 2 zeigt graphisch, daß die Blutzuckerwerte (Mittelwerte) konstant signifikant fallen.

Wenn man berücksichtigt, daß es sich bei den Werten nach 4 Wochen und 8 Wochen um Postprandialwerte handelt, so liegen diese mit 132 ± 39 mg/dl und 119 ± 67 mg/dl im Normbereich.

POSTPRANDIAL BLOOD-GLUCOSE LEVELS IN 6 INSULIN-DEPENDENT DIABETICS

** = p < 0.01 against the initial value

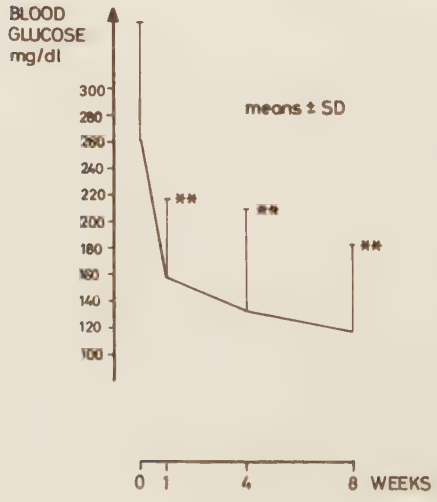


Abb. 2

IV. HbA_1

Die Ausgangswerte für das HbA_1 betrugen im Mittel 12,2 ± 2,3%. Nach 1 Woche betrug der Mittelwert 12,o ,8%, der Wert nach 4 Wochen 9,o ± 1,o% und nach 8 Woc betrug der Mittelwert 7,o ± 2,6%.

Der Wert nach 4 Wochen unterscheidet sich signifikant vom Ausgangswert mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit p = o,o5, der Wert nach 8 Wochen unterscheidet sich signifikant vom Ausgangswert mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit p = o,o1 im t-Test für verbundene Stichproben (Tabelle 6).

Wie aus Abbildung 3 zu ersehen ist,fallen die Mittelwerte für das HbA_1 vom Beginn der Studie bis zur 8. Woche stetig ab.

Der Wert nach 8 Wochen liegt mit 7,o ± 2,6% im Normbereich (Normalwert 5,5 - 8,5%).

HbA$_1$ LEVELS IN 6 INSULIN-DEPENDENT DIABETICS

* = p<0.05 ** = p<0.01 against the initial value

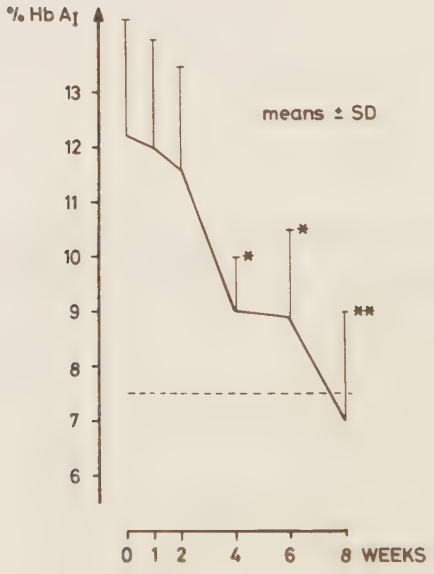


Abb. 3

V. Gesamt-Cholesterin

Der Mittelwert für Gesamt-Cholesterin bei den 6 Probanden betrug zu Beginn der Studie 226 ± 55 mg/dl. Nach 1 Woche betrugen die Werte im Mittel 189 ± 24 mg/dl, nach 4 Wochen 185 ± 13 mg/dl und nach 8 Wochen 196 ± 15 mg/dl. Der Wert nach 8 Wochen unterscheidet sich signifikant vom Ausgangswert mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0{,}01$ im t-Test für verbundene Stichproben (Tabelle 6 und Abb. 4).

VI. Triglyceride

Die Ausgangswerte für die Triglyceride betrugen im Mittel 158 ± 101 mg/dl.
Nach 1 Woche betrug der Mittelwert 103 ± 64 mg/dl, der Wert nach 4 Wochen betrug 107 ± 41 mg/dl und nach 8 Wochen 138 ± 101 mg/dl.
Die vier Mittelwerte unterscheiden sich im t-Test für verbundene Stichproben nicht signifikant voneinander (vgl. Tabelle 6 und Abb. 4).

VII. HDL-Cholesterin

Der Mittelwert für das HDL-Cholesterin bei den 6 Probanden am Studienbeginn betrug 42 ± 17 mg/dl. Nach 1 Woche betrugen die Werte im Mittel 46 ± 14 mg/dl, nach 4 Wochen 58 ± 21 mg/dl und nach 8 Wochen ebenfalls 58 ± 21 mg/dl.
Die Werte nach 4 und 8 Wochen unterscheiden sich signifikant vom Ausgangswert mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0{,}01$ im t-Test für verbundene Stichproben (Tabelle 6 und Abb. 4).

BLOOD LIPIDS IN 6 INSULIN - DEPENDENT DIABETICS
DURING AMELORATION OF METABOLIC CONTROL

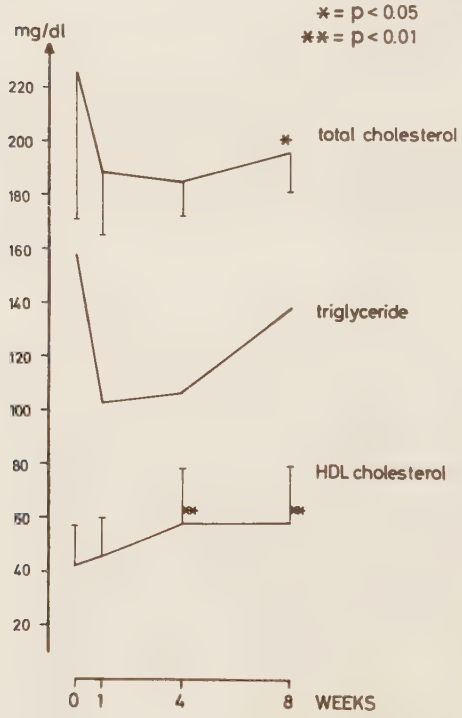


Abb. 4

VIII. ApoB

Die Ausgangswerte für das ApoB betrugen im Mittel 1oo ± 22 mg/dl.

Nach 1 Woche betrug der Mittelwert 89 ± 15 mg/dl, nach 4 Wochen 9o ± 5 mg/dl und nach 8 Wochen 92 ± 3 mg/dl. Die vier Mittelwerte unterscheiden sich im t-Test für verbundene Stichproben nicht signifikant voneinander (Tabelle 6).

IX. $ApoA_1$

Der Mittelwert für das $ApoA_1$ bei den 6 Probanden am Studienbeginn betrug 1oo ± 13 mg/dl.
Nach 1 Woche betrugen die Werte im Mittel 1o2 ± 11 mg pro dl, nach 4 Wochen 1o9 ± 15 mg/dl und nach 8 Wochen 1o7 ± 11 mg/dl. Die Werte nach 4 und 8 Wochen unterscheiden sich signifikant vom Ausgangswert mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < o,o5$ im t-Test für verbundene Stichproben (Tabelle 6).

X. $ApoA_2$

Die Ausgangswerte für das $ApoA_2$ betrugen im Mittel 34 ± 3 mg/dl.
Nach 1 Woche betrug der Mittelwert 35 ± 3 mg/dl, nach 4 Wochen 34 ± 4 mg/dl und nach 8 Wochen ebenfalls 34 ± 4 mg/dl. Die vier Mittelwerte unterscheiden sich im t-test für verbundene Stichproben nicht signifikant voneinander (Tabelle 6).

HDL CHOLESTEROL, APOPROTEIN A_I AND APOPROTEIN A_{II} DURING THE AMELORATION OF METABOLIC CONTROL IN 6 INSULIN - DEPENDENT DIABETICS

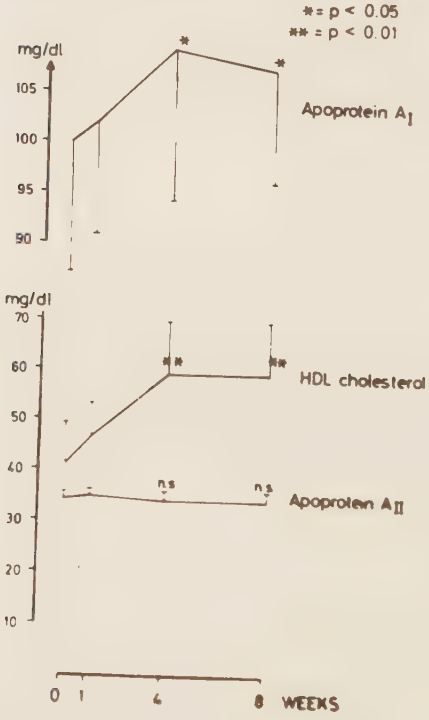


Abb. 5

Die Abbildungen 5 und 6 zeigen graphisch den Verlauf der Mittelwerte für ApoB, $ApoA_1$ und $ApoA_2$ über den Zeitraum von 8 Wochen.

Während die Kurve für das $ApoA_1$ bis zur 4. Woche signifikant ansteigt und dann bis zur 8. Woche nur geringfügig abfällt, zeigt die Kurve für das $ApoA_2$

graphisch weder einen Anstieg noch einen Abfall. Die Kurve für das ApoB zeigt vom Beginn bis zur 1. Woche einen leichten Abfall, steigt danach nur noch unwesentlich an.
Weder die Kurve für das $ApoA_2$ noch die Kurve für das ApoB zeigen signifikante Veränderungen.

TOTAL CHOLESTEROL AND APO B LEVELS IN 6 INSULIN-DEPENDENT DIABETICS DURING AMELORATION OF METABOLIC CONTROL

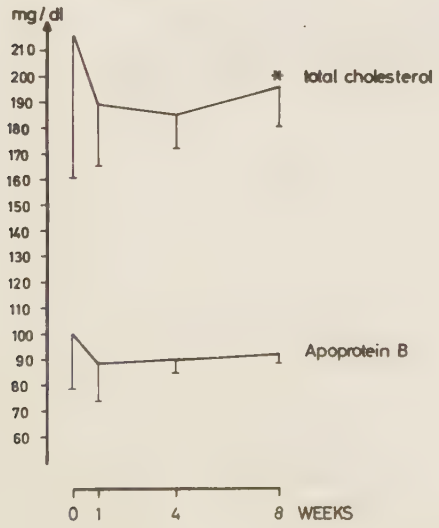


Abb. 6

In Abbildung 7 sind die berechneten Mittelwerte für das Verhältnis von HDL-Cholesterin zu $ApoA_1$ bzw. $ApoA_2$ graphisch über einen Zeitraum von 8 Wochen aufgetragen.
Die Kurve für den Quotienten HDL-Cholesterin/$ApoA_1$ steigt stetig an und erreicht nach 8 Wochen einen Wert, der sich signifikant vom Ausgangswert unterscheidet.
Die Kurve für den Quotienten HDL-Cholesterin/$ApoA_2$ steigt ebenfalls an und erreicht bereits nach 4 Wochen einen Wert, der sich signifikant vom Ausgangswert unterscheidet. Der Wert nach 8 Wochen unterscheidet sich nicht wesentlich von dem Wert nach 4 Wochen.

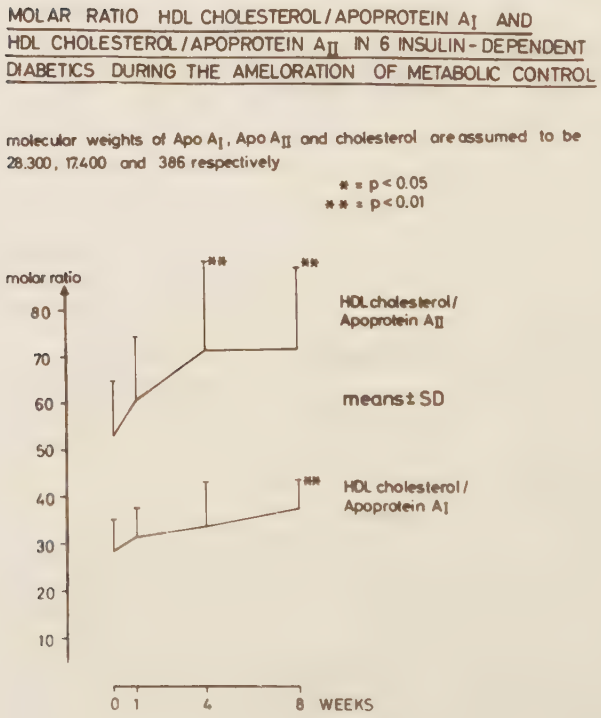


Abb. 7

F) DISKUSSION

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Arbeit im Zusammenhang, so läßt sich folgendes feststellen:
Während mit Verbesserung der Stoffwechsellage die Werte für Blutglukose bzw. HbA_1 signifikant abfallen, steigen die Werte für das HDL-Cholesterin bzw. das Apoprotein A_1 signifikant an.
Obwohl bisher keine vergleichbare Studie veröffentlicht worden ist, so sind doch in einer Reihe von Studien die Werte für das HDL bzw. HDL-Cholesterin und die Werte der Apoproteine von stoffwechselentgleisten Diabetikern mit denen von Kontrollpersonen verglichen worden.
Während einige Autoren keine Korrelation zwischen Blutzucker bzw. HbA_1 und HDL-Cholesterin ermitteln konnten (4, 13, 21), stimmten doch einige Arbeiten in ihren Ergebnissen mit denen dieser Arbeit überein (9, 23). Hierfür mögen methodische Unterschiede verantwortlich sein.
Während Lopes-Virella (23) eine negative Korrelation zwischen HDL-Cholesterin und den Blutzuckerwerten ermittelte, fand er keine statistisch signifikanten Unterschiede, wenn er die Werte für $ApoA_1$ von Normalpersonen mit denen von Diabetikern verglich.

In dem Maße, wie bei den untersuchten Patienten sich die Stoffwechsellage verbessert, steigen neben HDL-Cholesterin auch die Werte für $ApoA_1$ signifikant an.
Die Werte für das $ApoA_2$ änderten sich während der Stoffwechselverbesserung der Probanden nicht.

Das berechnete Verhältnis von HDL-Cholesterin zu $ApoA_2$ stieg wie auch das Verhältnis von HDL-Cholesterin zu $ApoA_1$, während der Stoffwechselverbesserung signifikant an.
Diese Befunde könnten einmal durch eine Verschiebung der Untergruppen HDL_2/HDL_3 bzw. zum anderen durch Änderungen der HDL-Partikel erklärt werden (2).

Die Werte für das Gesamtcholesterin fallen in Übereinstimmung mit Ergebnissen anderer Autoren nach Verbesserung der Stoffwechsellage signifikant ab, während im Widerspruch zu anderen Arbeiten die Werte für Triglyceride keine signifikanten Änderungen zeigen.
Der Grund hierfür dürfte in der postprandialen Abnahmezeit liegen, die sich bei den Triglyceridwerten besonders stark auswirken dürfte.

Sollte sich die in unserer Arbeit festgestellte Erhöhung des HDL-Cholesterins durch verbesserte Diabeteseinstellung als allgemeingültig erweisen, so wäre dies ein Hinweis dafür, daß die Manifestation der Makroangiopathie bei Diabetikern eventuell durch eine möglichst exakte Stoffwechseleinstellung zu beeinflussen wäre.

G) ZUSAMMENFASSUNG

Um die Frage, ob eine verbesserte Stoffwechseleinstellung die HDL-Cholesterinspiegel- und die Apolipoproteinfraktionen ApoB, $ApoA_1$ und $ApoA_2$ beeinflußt, zu untersuchen, wurden 1o insulinbedürftige Diabetiker (mittleren Alters 35 $\pm$ 14) mit deutlich entgleistem Stoffwechsel (HbA_1 12,2 $\pm$ 2,3%, BZ 26o $\pm$ 9o mg/dl) hospitalisiert und später ambulant weiteruntersucht.
Bestimmt wurden nebst Blutglukose und Uringlukose das HbA_1, das HDL-Cholesterin, die Apolipoproteine $ApoA_1$, A_2 und B, und die Serumlipide Gesamtcholesterin und Triglyceride.
4 Patienten konnten bezüglich ihrer Einstellung nicht verbessert werden, entsprechend blieben BZ, HbA_1 und HDL nebst Apolipoproteine unverändert.
Bei 6 Patienten wurde die Stoffwechsellage nach 4 Wochen markant verbessert und blieb bis nach 8 Wochen gut.
Mit der Verbesserung der Stoffwechsellage stiegen das HDL Cholesterin und $ApoA_1$ signifikant an. $ApoA_2$ und ApoB blieben unverändert.
Die Werte für das Gesamt-Cholesterin fielen nach 8 Wochen signifikant ab.
Die Verbesserung der Stoffwechsellage bringt erwünschte Veränderungen im Lipid und Lipoproteinverhalten von insulinbedürftigen Diabetikern.

H) LITERATURNACHWEIS

1) Adams, C.W.M.
The pathogenesis of atherosclerosis.
J. Clin. Path. 26 suppl. 5 (1973) 38

2) Albers, J.J., P.W.Wahl, V.G. Cabana, W.R.Hazzard and J.J. Hoover
Quantitation of apolipoprotein A_I of human plasma high density lipoprotein.
Metabolism 25 (1976) 633

3) Assmann, G., E. Smootz, K. Adler, A. Carpurso and K. Oette
The Lipoprotein Abnormality in Tangier Disease.
The Journal of Clinical Investigation
59 (1977) 565

4) Ballantyne, D., C. White, E.A. Strevens, T.D.Lawrie, A.R. Lorimer, W.G. Manderson, H.G. Morgan
Lipoprotein Concentrations in untreated adult onset Diabetes mellitus an the Relationship of the fasting Plasma Triglyceride Concentration to Insulin Sekretion.
Clinica Chimica Acta 78 (1977) 323

5) Barr, D.P., E.M. Russ and H.A. Eder
Protein-lipid relationships in human plasma.
Am. J. Med. 11 (1951), 48o

6) Bradby, G.V.H., A.J. Valente and K.W. Walton
Serum high-density lipoproteins in peripheral vascular disease.
Lancet 2 (1978) 1271

7) Bradley, R.F., A. Schoenfeld
Diminished Pain in Diabetic Patient with acute myocardial infarction.
Geriatrics 17 (1962) 322

8) Burstein, M., H.R. Scholnick, R. Morfin
Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions.
J. Lipid.Res. 11 (197o), 583

9) Calvert, G.D., J.J. Graham, T. Mannik, P.H. Wise R.A. Yeates
Effects of Therapy on Plasma-High-Density-Lipoprotein Cholesterol Concentration in Diabetes mellitus.
Lancet 8 (1978), 66

1o) Castelli, W.P., J.T. Doyle, T.Gordon, C.G.Hames, M.C. Hjortland, S.B. Hulley, A. Kagan and W.J. Zuckel
HDL-Cholesterol and other lipids in coronary heart-disease.
The cooperative Lipoprotein Phenotyping study.
Circulation 55 (1977), 767

11) Cheuny, M.C. and J.J.Albers
The measurement of apolipoprotein A_I and A_{II} levels in men and woman by immunoassay.
The journal of Clinical Investigation 6o (1977), 43

12) Deckert, T., J.E. Poulsen and M.Larsen
Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one.
I. Survival causes of death and complications.
Diabetologia 14 (1978), 363

13) Elkeles, R.S., J. Wu., J. Hambley.
Haemoglobin A , bloodglucose and high-density-lipoprotein cholesterol in insulin-requiring diabetics.
Lancet 9 (1978), 547

14) Engermann, R.J., M.B.Bloodworth jr., S. Nelson.
Relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control.
Diabetes 26 (1977), 7o6

15) Frederichson, D.S. Serumlipids in Myocardial Infarction
Circulation 39/4o (1969), 99

16) Glomset, J.A. Physiological role of lecithin cholesterol acyltransferase.
Am.J. of Clinical Nutrition 23 (197o), 1129

17) Goldstein, J.L. and M.S.Brown
The low-density lipoprotein pathway and its relation to atheriosklerosis.
Annual Rewiev of Biochemistry 46 (1977), 897

18) Goldstein, J.R., M.S.Brown
Familial hypercholesterolemia: a genetic regulatory defect in cholesterol metabolism.
Amer. J. Med. 38 (1975), 147

19) Gordon, T., W.P.Castelli, M.C.Hjortland, W.B.Kannel and T.R.Dawbet
High density lipoprotein as a protectivefactor against coronary heart disease.
Amer. J. of Med. 62 (1977), 7o7

2o) Kappert, A., Lehrbuch und Atlas der Angiologie:
Verlag Hans Huber-Bern (1972), 45

21) Kennedy, A.L., T.R.J. Lappin, T.D. Lavery, D.R.Hadden, J.A.Weaver, A.D.Montgomery
Relation of high-density lipoprotein cholesterol concentration to type of diabetes and its control.
Brit.Med.J. 28 (1978), 1191

22) Lopes-Virella, M.F., P.Stone, S. Ellis et al.,
Cholesterol determination in high-density lipoproteins separated by three different methods.
Clin. Chem. 23 (1977), 882

23) Lopes-Virella, M.F.L., P.G.Stone, J.A.Collwell
Serum high density lipoprotein in diabetic patients.
Diabetologia 13 (1977), 285

24) Lundbaek, K. Das spätdiabetische Syndrom - Angiopathia Diabetica.
Ergebn. Inn. Med. 8 (1957), 11 und 51

25) Miller, G.J., N.E. Miller
Plasma-High-Density-Lipoprotein Concentration and development of Ischaemic Heart-Disease.
Lancet (1975), i 16

26) Miller, N.E., O.H.Forde, D.S.Thelle and O.D.Mjos
The Tromso Heart Study. High-density lipoprotein and coronary heart disease:
a prospective case control study.
Lancet 1 (1977 b), 965

27) Pirart, J. Diabetes mellitus and its degenerative complications a prospective study of 44oo patients observed between 1947 and 1973.
Diabetes Care 1 (1978) 168 und 252

28) Rhoads, G.G., C.L.Gulbrandsen and A. Kagan.
Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawai Japanese men.
New England Journal of Medicine 294 (1976), 293

29) Rössner, S., K.G.Kjellin, K.L.Mettinger, A.Siden and C.E. Söderström
Normal serum-cholesterol but low HDL-cholesterol concentration in young patients with ischaemic cerebrovascular disease.
Lancet 1 (1978) 577

3o) Schettler, G. Arteriosklerose
Klin. d. Gegenw., Bd. II, Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1969)

31) Windaus, A. Über den Gehalt normaler und atheromatöser Aorten an Cholesterin und Cholesterinestern. Z.physiol.Chem. 67 (1910), 174

DANKSAGUNG

Besonders danken möchte ich Herrn Professor Dr. med. H. Zimmermann für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Danken möchte ich ebenfalls Herrn Professor Dr. med. M. Berger für die Unterstützung bei der Laborarbeit sowie den Herren Dr.med. V. Jörgens und Dr. med. R.G. Kladetzky für die Anregungen betreffs des Untersuchungsganges.

LEBENSLAUF

Am 18. Juli 1953 wurde ich als Sohn des Geflügelzüchters und Landwirts Josef Beckershoff und seiner Frau Anna, geborene Einck-Roßkamp, in Raesfeld geboren.
Zu Ostern 1960 wurde ich an der Alexander-Volksschule in Raesfeld eingeschult.
Im April 1965 wechselte ich in das Städtische alt- und neusprachliche Gymnasium Remigianum in Borken über und legte dort am 14. Mai 1973 meine Reifeprüfung ab.

Vom 10.9.1973 bis zum 31.12.1974 leistete ich meinen Zivildienst im St. Marienhospital in Wesel ab.
Während dieser Zeit besuchte ich dort 1 Jahr lang die staatlich anerkannte Schule für Krankenpflegehilfe, an der ich im September 1974 die Prüfung bestand.
Von Januar 1975 bis September 1976 arbeitete ich am St. Marienhospital in Wesel als Krankenpflegehelfer.

Zum Wintersemester 1976/77 begann ich an der Universität Düsseldorf das Studium der Humanmedizin.
Dort bestand ich im Sommer 1978 die ärztliche Vorprüfung, im Sommer 1979 das erste ärztliche Staatsexamen und im Frühjahr 1982 das zweite ärztliche Staatsexamen.

Zur Zeit absolviere ich im Rahmen meiner Ausbildung das Praktische Jahr an den Universitätskliniken in Düsseldorf.

Düsseldorf, den 30.8.1982

Josef Beckershoff